

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-130521

(43)Date of publication of application : 12.07.1985

(51)Int.Cl.

A61K 31/415

// C07D231/54

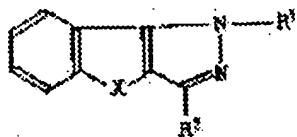
(21)Application number : 58-240686

(71)Applicant : MORISHITA SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 19.12.1983

(72)Inventor : MATSUO TOSHIYASU
TAKAGI TAKASHI
NISHIDA SEIJI

(54) ANTICANCER AGENT



(57)Abstract:

PURPOSE: An anticancer agent containing an indeno[1,2-c]pyrazole derivative as an active constituent, and having a low toxicity, particularly very weak inhibitory action on myeloma unique to the anticancer agent.

CONSTITUTION: An anticancer agent containing a compound expressed by the formula (R1 is H or methyl; R2 is phenyl or pyridyl which may or may not have a substituent group; X is carbonyl or methylene which may or may not have a substituent group) as an active constituent. The dosage form is a tablet, capsule, granule or syrup, etc. for oral administration or injection or suppository, etc. for parenteral administration. The dose thereof is 20mgW1g/day/man for oral administration and 2W300mg/day/man for parenteral administration. The compound expressed by the formula (R1 is H; X is carbonyl) is synthesized by reacting the corresponding 2-

acyl-1,3-indanedione with hydrazine.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other

than the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-130521

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)7月12日

A 61 K 31/415
// C 07 D 231/54

ADU

6779-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 抗癌剤

⑯ 特 願 昭58-240686

⑰ 出 願 昭58(1983)12月19日

⑱ 発 明 者 松 尾 俊 康 滋賀県野洲郡野洲町永原615番地の6

⑲ 発 明 者 高 木 隆 滋賀県野洲郡野洲町南枝1460番地の122

⑳ 発 明 者 西 田 誠 司 滋賀県蒲生郡蒲生町上南388番地

㉑ 出 願 人 森下製薬株式会社 大阪市東区道修町4丁目29番地

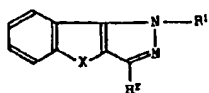
明 細 書

1. 発明の名称

抗癌剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、R¹は水素原子またはメチル基、R²は置換基を有するかあるいは有しないフェニル基またはピリジル基、Xはカルボニル基または置換基を有するかあるいは有しないメチレン基を示す)で表わされるインデノ〔1,2-*b*〕ピラゾール誘導体を有効成分として含有する抗癌剤。

(2) R²がフェニル基、ピリジル基または炭素数が1あるいは2の低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、水酸基、もしくはアミノ基で置換されたフェニル基、Xがカルボニル基である特許請求の範囲第1項記載の抗癌剤。

(3) Xがメチレン基、ヒドロキシメチレン基、

アミノメチレン基または低級アルキルアミノメチレン基である特許請求の範囲第1項記載の抗癌剤。

(4) 経口投与形態である特許請求の範囲第1項記載の抗癌剤。

(5) 非経口投与形態である特許請求の範囲第1項記載の抗癌剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、インデノ〔1,2-*b*〕ピラゾール誘導体を有効成分として含有する抗癌剤に関する。

近年、数多くの抗癌剤が開発され臨床に应用されている。一方、癌による死亡率は年々高まっております。癌の征服が人類にとっていまだ未解決の課題であることを示している。

癌の中には従来の抗癌剤が奏効するものもあるが、耐性発現も含めて抗癌剤に反応し難いものがあり、このことが癌の死亡率を下げる事ができない理由のひとつとなっている。したがって、抗癌剤の研究は益々盛んに行われ、なかでもピリミジン系、ニトロソウレア系、あるいはアドリアマイシン誘導体など従来の抗癌剤の化学構造を部分

的に修飾してより効力の強い、あるいはより毒性の低い抗癌剤を開発しようとする試みが多くなされている。しかし、このようにして開発される抗癌剤はたとえ動物実験において治療係数が高まったとしても、従来の抗癌剤には反応し難い癌患者において著明な効果を現わすとは考え難い。すなわち、従来の抗癌剤が有用性を発揮し難い癌患者に対しては従来とは異なった治療法あるいは新しいタイプの抗癌剤こそが奏効し得る可能性を有している。本発明者らはこのような考え方に基づいて従来の抗癌剤とは全く異なる化学構造の、それ故に従来とは異なった作用機序を有することが期待される抗癌剤を見出すべく研究を進めてきた。その結果、2-アシルインゲン-1, 3-ジオン類とヒドラジン類の反応によって得られるインデノ〔1, 2-c〕ピラゾール-4(1H)-オン類およびその誘導体が、強い抗癌作用を示すだけでなく著しく低毒性、とりわけ抗癌剤特有の骨髄抑制作用が極めて弱いことを見出して本発明を完成した。

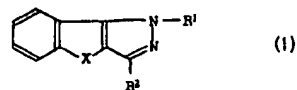
エチル基などの置換基を有するかもしくは有しない炭素数2以上のアルキル基、置換基を有するかあるいは有しないフェニル基もしくはピリジル基などのアリール基またはアラールキル基の場合であっても著明な抗癌作用は認められず、抗癌作用の発現にはR¹が水素原子またはメチル基であることが化学構造上の必要条件であることが判明した。

また、R¹が水素原子、置換基を有するかあるいは有しないアルキル基またはアラールキル基などの場合には有意な抗癌作用は認められず、置換基を有するかあるいは有しないフェニル基またはピリジル基に限って抗癌活性を有する。

さらに、Xはカルボニル基または置換基を有するかあるいは有しないメチレン基である場合に有効性を発現する。

すなわち、本発明は、前述のレムケ(Lemke)らの報告からは全く予測のできない強力な抗癌作用を有し、毒性についてはとりわけ骨髄毒性が低いインデノ〔1, 2-c〕ピラゾール誘導体を有効成分と

インデノ〔1, 2-c〕ピラゾール誘導体が抗癌活性を有するという報告はこれ迄に全くなされてない。例えばレムケ(Lemke)らが1-エチル-3-tert-ブチル-4-アリール-4-ヒドロキシインデノ〔1, 2-c〕ピラゾールのエールリッヒ腹水癌に対する効果を予試験的に検討した結果は報告されているものの統計的に有意な抗癌作用を示してはいない〔T. L. Lemke, L. A. Cates, M. Steenberg, and Y. M. Cho, J. Pharm. Sci., 64, 1375 (1975)〕。実際、本発明者らのインデノ〔1, 2-c〕ピラゾール誘導体の化学構造と抗癌作用との関係についての研究によっても、下記一般式(I)において、



R¹がエチル基の場合には、上述のレムケ(Lemke)らの結果と同様に有意な抗癌作用は認められなかった。化学構造と抗癌作用についてさらに言及すれば、R¹がエチル基の場合だけでなくプロピル基、ブチル基、あるいはヒドロキシエチル基、クロロ

する抗癌剤に関するもので、前記一般式(I) (式中、Rは水素原子またはメチル基、R²は置換基を有するかあるいは有しないフェニル基またはピリジル基、Xはカルボニル基または置換基を有するかあるいは有しないメチレン基を示す)で表わされるインデノ〔1, 2-c〕ピラゾール誘導体を主剤としてなるものである。

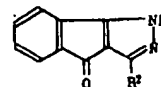
本発明の抗癌剤の有効成分として用いられる一般式(I)で表わされる化合物の代表的なものを第1表に示す。

第1表

化合物番号	R ¹	R ²	X	融点(℃)
1	H	C ₆ H ₅	CO	261-262
2	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CO	281-282
3	H	4-F-C ₆ H ₄	CO	286-288
4	H	3-Cl-C ₆ H ₄	CO	>300
5	H	4-Cl-C ₆ H ₄	CO	>300

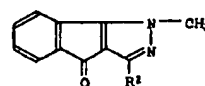
一般式(I)で表わされる化合物のうち一般式

6	H	4-Br-C ₆ H ₄	CO	>500
7	H	4-HO-C ₆ H ₄	CO	>500
8	H	5-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CO	270-275
9	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CO	268-270
10	H	4-HO-3-CH ₃ O-C ₆ H ₃	CO	303-306
11	H	5-pyridyl	CO	>500
12	CH ₃	C ₆ H ₅	CO	197
13	CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CO	199-201
14	CH ₃	5-Cl-C ₆ H ₄	CO	182-184
15	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CO	234-237
16	CH ₃	4-Br-C ₆ H ₄	CO	230-234
17	CH ₃	4-HO-C ₆ H ₄	CO	274-276
18	CH ₃	5-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CO	180-181
19	CH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CO	203-204
20	CH ₃	4-NH ₂ -C ₆ H ₄	CO	280-285
21	CH ₃	5-pyridyl	CO	250-254
22	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₂	178-179
23	CH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₂	158-161
24	CH ₃	C ₆ H ₅	CH(OH)	161-163
25	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	CH(OH)	212-213
26	CH ₃	5-pyridyl	CH(OH)	217-220
27	CH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH(NH ₂)	198-200
28	CH ₃	C ₆ H ₅	CH(NHC ₂ H ₅)	231-233
29	CH ₃	C ₆ H ₅	CH(NHC ₂ H ₅ N(CH ₃) ₂)	100-103



(式中、R²は置換基を有するかあるいは有しないフェニル基またはピリジル基を示す)で表わされる化合物はブラウンとモシャー(R. A. Braun and W. A. Mosher, J. Am. Chem. Soc., 80, 4919(1958))の方法に従って、相当する2-アシル-1,3-インダンジオンとヒドラジンの反応によって合成される。

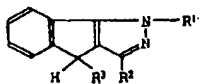
一般式(I)で表わされる化合物のうち一般式



(式中、R²は前記と同じ)で表わされる化合物は公知(R. A. Braun and W. A. Mosher, J. Org. Chem., 24巻, 648頁(1959))の方法に従って、相当する3-アリール-インデノ[1,2-c]ピラゾールをナトリウム塩あるいはカリウム塩としハロゲン

化メチルと反応させて合成することもできるが、相当する2-アシル-1,3-インダンジオンとメチルヒドラジンの反応によって1工程で合成することができる。

一般式(I)で表わされる化合物のうち一般式



(式中、R¹は水素原子またはメチル基、R²は置換基を有するかあるいは有しないフェニル基またはピリジル基、R³は水素原子または水酸基、アミノ基、アルコキシ基、アルキルアミノ基などの置換基を示す)で表わされる化合物は、例えば以下の如くして合成される。

R³が水酸基の化合物は、相当するインデノ[1,2-c]ピラゾール-4(1H)-オンを水素化ホウ素ナトリウムで還元することによって得られる。R³が水素原子の化合物は、R³が水酸基の化合物を塩化チオニルで処理して4-クロロインデノ[1,2-c]ピラゾールとしたのち水素化リチウムアル

ミニウムで還元することによって合成される。また、公知(D. A. Hadeck and W. J. Houlihan, Ger. Offen., 2, 317, 716(1974))の方法によって得ることもできる。4-クロロインデノ[1,2-c]ピラゾールを低級アルコール中で加熱するとR³が低級アルコキシ基の化合物が得られ、アルキルアミンと反応するとR³がアルキルアミノ基の化合物が得られる。R³がアミノ基あるいはアルキルアミノ基の化合物は公知(B. Loev, U. S. Patent 3, 004, 983(1960))の方法に従って合成することもできる。

以下に本発明の抗癌剤の有効成分として用いられる代表的な化合物の合成例を示す。

合成例1

2-アシル-1,3-インダンジオン0.1モルを250-500mlのエタノールに溶解し、微量量のp-トルエンスルホン酸および0.2モルのヒドラジン水和物を加えて6-7時間還流下に加熱。冷後沈殿物をろ取、エタノール、ベンゼン、メチルセロソルフ、あるいはジメチルホルムアミドか

ら再結晶して化合物番号1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9の化合物を1.4, 8-7.8, 7%の収率で得る。

合成例2

2-アリールメチリデン-1, 3-インダンジオン0.5モル、p-トルエンスルホンヒドラジド0.55モル、p-トルエンスルホン酸2.4gおよびブタノール1.9gの混合物を10時間加熱還流。冷後生成する沈殿を濾取しエタノールあるいはメチルセロソルブから再結晶して化合物番号4, 10, 11, 12の化合物を1.5, 2-6.7, 4%の収率で得る。

合成例3

2-アシル-1, 3-インダンジオン0.2モルを0.5-1gのエタノールに溶解し、触媒量のp-トルエンスルホン酸および0.4モルのメチルヒドラジンを加えて3-7時間加熱還流。冷後析出する沈殿を分別結晶法によって精製し化合物番号12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21の化合物を2.1, 5-7.8, 9%の収率で得る。

合成例4

少量の水を加えてクロロホルムで抽出、クロロホルム層を乾燥してから溜去し残渣をベンゼン、エタノールあるいはそれらの混合液から再結晶して化合物番号24, 25, 26の化合物を5.1, 1-9.3, 4%の収率で得る。

合成例5

合成例5に従って得られる4-ヒドロキシインデノ[1, 2-c]ピラゾール0.1モルに60mlの塩化チオニルを加えて3時間加熱還流する。過剰の塩化チオニルを溜去したのち残渣をエーテルで洗浄して粗製の4-クロロインデノ[1, 2-c]ピラゾールを9.2, 5-9.4, 0%の収率で得る。

無水ジオキササン200mlに4-クロロインデノ[1, 2-c]ピラゾール50ミリモルを溶解し50ミリモルの水素化リチウムアルミニウムを加えて加熱還流。反応に水を少量ずつ加えて未反応の水素化リチウムアルミニウムを分解したのち塩酸酸性にしてクロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥し溶媒を溜去する。残渣をエタノールから再結晶して化合物番号22, 23の化合物をそれぞれ7.8, 7、

化合物番号12の化合物20gを濃硫酸200mlに溶解し氷点下5℃以下の温度を保ちながら硝酸7.8gを徐々に添加する。1時間攪拌後反応混合物を氷中に注ぎ生成する沈殿を濾取する。ジメチルホルムアミドから再結晶して融点28.4-28.7℃を示す1-メチル-3-(4-ニトロフェニル)インデノ[1, 2-c]ピラゾール-4(1H)-オン(化合物番号30)8.6gを得る。次いで化合物番号30の化合物5gを50%硫酸200mlに溶解し鉄粉3gを加えて60-70℃で24時間攪拌する。反応混合物を氷中に注ぎ不溶物を濾去したのち濾液に10%水酸化ナトリウム水溶液を添加してアルカリ性にする。生成する沈殿を濾取、メチルセロソルブから再結晶して化合物番号20の化合物0.8gを得る。

合成例5

相当するインデノ[1, 2-c]ピラゾール-4(1H)-オン0.1モルを500mlのエタノールに溶解し水素化ホウ素ナトリウム0.15-0.2モルを加えて4-6時間還流下に加熱する。溶媒溜去後

41.8%の収率で得る。

合成例7

化合物番号19の化合物5.5gを70mlのギ酸アミドに加えて1時間加熱還流する。冷後析出する沈殿をエタノール次いでエーテルで洗浄し25%塩酸46mlを加えて5時間加熱還流する。温時不溶物を濾去し濾液を半量に濃縮して冷所に放置する。析出する結晶を濾取し水から再結晶して化合物番号27の化合物0.85gを塩酸塩として得る。

合成例8

合成例6に従って得られる1-メチル-3-フェニル-4-クロロインデノ[1, 2-c]ピラゾール0.1モルを無水ベンゼン300mlに溶解し0.22モルのアルキルアミンを加えて15時間還流下に加熱する。反応混合物から常法に従って化合物番号28, 29の遊離アミンあるいは塩酸塩を5.3-6.0, 7%の収率で得る。

次に本発明の抗癌剤に使用される代表的な化合物の抗癌作用について記す。

(1) 同種腫瘍に対する腹腔内投与の効果

1 群 7-8 匹の ICR マウスの腰部皮下に同種腫瘍であるザルコーマ 180 細胞 3×10^6 個を移植後 1 日目から隔日 5 回被験薬を腹腔内投与した。移植後 21 日目に腫瘍を摘出、その重量を測定し次式より腫瘍増殖抑制率(%)を求めた。

$$\text{腫瘍増殖抑制率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{実験群の平均腫瘍重量}}{\text{対照群の平均腫瘍重量}}\right) \times 100$$

この結果を第 2 表に示す。表から明らかなようにこれらの化合物は腹腔内投与によって同種腫瘍の増殖を著明に抑制する。

第 2 表

化合物番号	投与量 (mg/kg/日×5)	腫瘍増殖抑制率 (%)			
1	100	51.1	8	200	71.5
	50	63.1		100	75.8
				50	66.2
				25	59.9
2	200	75.3	9	50	74.0
	25	75.8		125	51.2
3	50	64.0	10	100	63.1
	25	79.3		50	71.7
4	25	52.6	11	200	78.5
				100	74.3
5	100	83.7	12	200	87.1
	50	80.8		100	88.2
	25	75.3		50	79.9
	125	45.3		25	69.9
6	200	61.9	13	125	69.9
	100	40.1		200	73.5
7	100	87.1	14	50	88.2
	50	86.6		25	90.5
	25	47.7		5	64.5
	125	42.9			

化合物番号	投与量 (mg/kg/日×5)	腫瘍増殖抑制率 (%)			
15	50	90.9	20	5	69.2
	25	92.0		25	53.1
	125	86.3		0.5	52.8
	5	42.9	21	200	82.6
	25	57.3		100	76.5
				50	54.5
16	200	82.9	22	200	89.3
	50	80.2		50	77.4
	125	68.0		125	66.3
	25	49.4		25	40.5
17	200	88.9	23	200	67.4
	100	86.2		100	83.9
	50	64.7	24	200	52.2
	125	77.3		50	41.4
18	100	84.5	25	50	69.8
	50	82.3		200	47.4
	25	69.0	26	100	54.1
19	50	88.1		25	64.4
	25	85.8	27	25	64.4
	5	82.3		50	40.9
	25	41.3	29	100	51.9

(2) 同種腫瘍に対する経口投与の効果

1 群 7 匹の ICR マウスの腰部皮下に 3×10^6 個のザルコーマ 180 細胞を移植し、移植翌日より 1 日 1 回連日 10 日間被験薬を経口投与した。移植後 21 日目に腫瘍を摘出し重量を測定、前記の式により腫瘍増殖抑制率(%)を求めた。その結果を第 3 表に示す。表が示すようにこれらの化合物は経口投与によっても腫瘍の増殖を著明に抑制する。

第 3 表

化合物番号	投与量 (mg/kg/日×10)	腫瘍増殖抑制率 (%)	有意水準 P<
12	100	75.2	0.001
	50	73.5	0.001
	25	46.0	0.01
15	100	66.7	0.001
	50	71.5	0.001
	25	74.8	0.001
16	50	55.7	0.001
	25	51.5	0.001
	125	50.0	0.001
17	50	49.9	0.01
	25	68.8	0.001
19	100	81.2	0.001
	50	77.2	0.001
	25	58.2	0.001
21	100	44.9	0.05
	50	55.5	0.01
	25	45.0	0.05

(3) 同系腫瘍における増殖抑制効果

1群7匹のC3H/Heマウスの腰部皮下に同マウスの同系腫瘍である乳癌MM102の 10^7 個の細胞を移植し翌日より隔日5回被験薬を腹腔内投与した。移植後35日目に腫瘍を摘出しその重量を測定して前記の式より腫瘍増殖抑制率(%)を求めた。

この結果を第4表に示す。表から明らかなようにこれらの化合物は同種腫瘍だけでなく同系腫瘍に対しても著明な腫瘍増殖抑制作用を有している。

第4表

化合物番号	投与量 (mg/kg/日×5)	腫瘍増殖抑制率 (%)		100	90.9
15	25	100.0	17	50	95.5
	12.5	97.2		25	72.8
	5	94.2		12.5	93.7
	2.5	74.4		5	84.3
	1	60.6		2.5	57.4
	0.5	64.6			
16	50	84.7	18	50	97.2
	25	92.9		25	75.5
	12.5	97.0		12.5	87.3
	5	100.0		5	72.5
	2.5	84.4		2.5	58.3
	1	63.5			
			19	25	88.2
				12.5	97.9
				5	74.7
				2.5	67.8
				1	43.4

次に本発明の抗癌剤に使用される代表的な化合物の毒性について記す。

(1) マウスにおける急性毒性

1群5匹の雌性10Rマウスに被験薬1000、500および250mg/kgを腹腔内投与、あるいは2000、1000および500mg/kgを経口投与して7日間の経過を観察した。1000および500mg/kgの腹腔内投与の場合、被験薬によっては投与直後に鎮静、立毛が認められたが投与1時間後には回復しいずれの実験群にも死亡例は認められなかった。経口投与の場合には被験薬による中毒症状と思われる所見は何ら認められなかった。すなわち、マウスにおけるこれらの化合物のLD₅₀値は第6表に示すようにいずれも腹腔内投与で1000mg/kg以上、経口投与で2000mg/kg以上である。

第6表

化合物番号	腹腔内投与	経口投与
12	1000mg/kg以上	2000mg/kg以上
15	"	"
16	"	"
17	"	"
18	"	"
19	"	"
21	"	"

(4) 同系腫瘍における延命効果

1群10匹のC3H/Heマウスの腰部皮下に同系腫瘍である乳癌MM102の細胞 10^7 個を移植し翌日から隔日5回被験薬を腹腔内投与した。移植後60日間にわたって担癌マウスの生死を観察し各実験群の平均生存日数および対照群を100とした場合の延命率で効果を判定した。

この結果を第5表に示す。第5表から明らかなようにこれらの化合物は10-40mg/kgの投与量で同系腫瘍に対して著明な延命効果を示す。

第5表

化合物番号	投与量 (mg/kg/日×5)	平均生存日数 日	有意水準 (P<)	延命率 (%)	60日生存 (匹)
対照群	-	28.8	-	100	0/20
16	20	45.8	0.001	159	1/10
	10	47.2	0.001	164	3/10
17	40	50.7	0.001	176	1/10
	20	41.3	0.01	143	1/10
	40	49.7	0.001	173	2/10
19	20	49.0	0.001	170	1/10
	10	57.4	0.001	150	2/10

(2) 急性毒性

1群5匹の雄雄のCD系ラットに被験薬3000、2000および1000mg/kgを経口投与し7日間の経過を観察した。3000および2000mg/kg投与群で糞中に投与薬物の存在が認められた以外には被験薬投与によると思われる中毒症状等の所見は認められなかった。すなわち、これら化合物をラットに経口投与した場合のLD₅₀値は第7表に示すごとく雌雄ともに3000mg/kg以上である。

第7表

化合物番号	雄	雌
12	3000mg/kg以上	3000mg/kg以上
15	"	"
16	"	"
17	"	"
18	"	"
19	"	"
21	"	"

(3) 骨髓毒性

1群5匹の雄性CD系ラットに被験薬400mg/kgを1日1回連日5日間経口投与し6日目に骨髓(大腿骨)および末梢血を採取した。骨髓は10%中性緩衝ホルマリン液で固定、パラフィン切片を作成、ヘマトキシリン-エオシン染色を施して鏡検した。末梢血は常法に従って赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数および血小板数を測定した。被験薬投与群の骨髓標本には何ら特記すべき所見は認められなかった。末梢血においても第8表に示す如く、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび血小板には対照群との間に統計的に有意な差は認められなかった。白血球数は多くの抗癌剤でその骨髓毒性のために減少することが知られているがこれらの化合物にあっては逆に増加ないしは増加傾向が認められた。これらの結果は本発明の抗癌剤の有効成分として用いられるインデノ〔1,2-c〕ピラゾール誘導体の骨髓毒性が極めて弱いあるいは全く無いことを示している。

第8表

化合物番号	赤血球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	ヘモグロビン (g/dl)	ヘマトクリット (%)	白血球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	血小板 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
対	803	16.6	48.3	122	1160
照	817	16.7	46.6	194	1591
15	830	17.1	47.3	172	1244
16	790	16.4	46.7	217	1460
17	792	16.1	44.3	155	1429
18	780	16.5	46.8	246*	1093
19					

* 対照群に対し危険率5%以下で有意

本発明を実施するにあたっては、通常用いられる製剤技術によって錠剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口投与形態または注射剤、坐剤等の非経口投与形態で投与する。投与量は患者の状態に応じて増減するが、成人においては通常1日あたり経口投与の場合20mg-1g、非経口投与の場合には2mg-300mgで好結果が得られる。

以下、製剤の実施例をあげる。

実施例1

1-メチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)- インデノ〔1,2-c〕ピラゾール-4(1H)-オン (化合物番号17)	50kg
乳糖	100kg
結晶セルロース	35kg
ステアリン酸マグネシウム	5kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7.5kg
ポリエチレングリコール1500	1kg
酸化チタン	1.5kg

計 200kg

上記成分を用いて打錠しコーティングを施すこ

とによって1錠の重量が200mg(主薬50mg含有)のコーティング錠を製する。

実施例2

1-メチル-3-(4-メトキシフェニル)- インデノ〔1,2-c〕ピラゾール-4(1H)-オン (化合物番号19)	25kg
ステアリン酸マグネシウム	5kg
乳糖	135kg
バレイショデンプン	50kg
タルク	35kg

計 250kg

上記混合物を乾式造粒法あるいは湿式造粒法により造粒し主薬10%を含有する顆粒剤を製する。

実施例3

実施例2に従って得られる顆粒剤を1号硬カプセルに1カプセルあたり250mg充填して1カプセル中主薬25mgを含有するカプセル剤を製する。

実施例4

1-メチル-3-(4-メトキシフェニル)- インデノ〔1,2-c〕ピラゾール-4(1H)-オン (化合物番号27)	200g
---	------

塩化ナトリウム 160g
注射用蒸留水 全量20ℓ

上記成分を注射用蒸留水の一部を用いて溶解し注射用蒸留水で全量を20ℓとする。0.22 μ mのフィルターで除菌ろ過したのち1mlのアンプルに充填、120℃で20分間オートクレーブ滅菌して主薬10mgを含有する1mlアンプル注射剤を製する。

実施例5.

大豆油1.0kgに1-メチル-3-(4-ブロムフェニル)-インデノ[1,2-c]ピラゾール-4(1H)-オン(化合物番号16)200gを溶解し、精製大豆レシチン1.2kgおよびグリセロール2.5kgを加え40～80℃に加温。適当量の注射用蒸留水を加えてホモミキサーで乳化後高压乳化機で再び乳化する。注射用蒸留水を加えて全量を100ℓとしメンブランフィルターにて除菌ろ過。5mlを管瓶に充填、ゴム栓密封、高压蒸気滅菌することによって1 μ m以上の粒子を含まない、平均粒子径約0.2 μ mの、主薬10mgを含有する注射用乳剤を製する。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.